



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

236549

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 409/06

(22) Přihlášeno 02 02 84
(21) (PV 764-84)

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 11 86

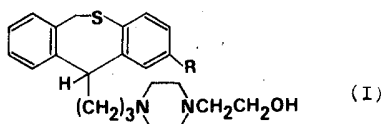
(75)

Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., BARTL VÁCLAV ing. CSc., PRAHA,
WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

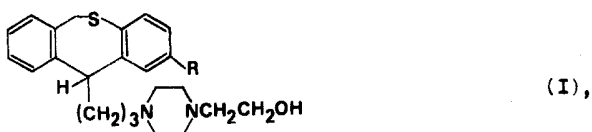
(54) Piperazinoalkanoly dibenzo(b,e)thiepinové řady a jejich soli
s kyselinou maleinovou

Vynález spadá do oboru syntetických
léčiv. Jeho předmětem jsou piperazinoalka-
noly dibenzo(b, e)thiepinové řady obecného
vzorce I,



ve kterém R je atom vodíku nebo atom chloru,
a jejich soli s kyselinou maleinovou.
Látky podle vynálezu a jejich maleináty
se vyznačují antihistaminovou a muskulo-
tropně spasmolytickou účinností, takže
mohou být používány jako léčiva pro
likvidaci příznaků alergických chorob
a dále jako léčiva proti bolestivým
svalovým spasmům. Jsou přístupné redukcí
příslušných nenasycených piperazinoalka-
nolů (dvojná vazba mezi skeletem a prvním
článkem pobočného řetězce), s výhodou
kyselinou jodovodíkovou ve vroucí kyselině
octové za přítomnosti červeného fosforu.
Surové olejovité base se převádějí neutra-
lisací kyselinou maleinovou na krystalické
maleináty a v této formě se čistí krysta-
lizací.

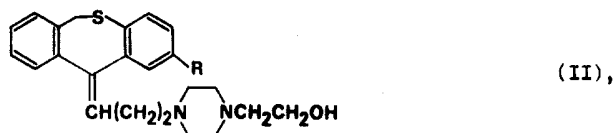
Vynález se týká nových piperazinoalkanolů dibenzo(b,e)thiepinové řady obecného vzorce I,



ve kterém R je atom vodíku nebo atom chloru a jejich soli s kyselinou maleinovou.

Látky vzorce I podle vynálezu a jejich soli s kyselinou maleinovou se vyznačují antihistaminovou a muskulotropní spasmolytickou účinností a mohou být použity jako léčiva pro likvidaci příznaků alergických chorob a dále jako léčiva proti bolestivým svalovým spasmům. Při intravenosním podání je jejich účinek provázen krátkodobým poklesem krevního tlaku a účinkem adrenolytickým. Vyšší dávky způsobují krátkodobý centrální útlum a ataxii. Farmakodynamické účinky lze prokázat na pokusných zvířatech, jakož i na jejich izolovaných orgánech. Příkladem látky podle vynálezu je 1-(3-/6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl/propyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazin (I, R = H), který byl testován ve formě bis(hydrogenmaleinátu). Jeho akutní toxicita u myši při intravenosním podání, $LD_{50} = 70 \text{ mg/kg}$. V subkutánní dávce 5 mg/kg látka chrání 50 % morčat v pokuse před smrtícím účinkem dávky 5 mg/kg histaminu, podaného intrajugulárně. V koncentracích 1 až $10 \mu\text{g/ml}$ snižuje na 50 % spasmus izolovaného krysího duodenu, vyvolané standardní koncentrací chloridu barnatého. V intravenosní dávce 14 mg/kg snižuje krátkodobě krevní tlak u normotensivních krys a snižuje presorickou odpověď po standardní dávce adrenalinu na méně než 50 % kontrolní hodnoty. V dávkách vyšších než 14 mg/kg i.v. vyvolává u myši ataxii a na 30 min sníženou lokomotorickou aktivitu.

Látky podle vynálezu vzorce I jsou přístupné redukcí příslušných nenasycených piperazinoalkanolů obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I. K redukcí se s výhodou použije kyselina jodovodíková ve vroucí kyselině octové za přítomnosti červeného fosforu. Vzniklé olejovité base vzorce I se přečistí buď chromatografií nebo krystalisací ve formě soli s kyselinou maleinovou, které se získají neutralisací surových basí touto kyselinou. Výchozí látky vzorce II jsou zčásti známé, zčásti nové. Látka II, R = H, byla popsána (Holand.pat. přihl. 64/7758; Fr.pat. 88 751, 3.dodatek k pat. 1 449 569), avšak vzhledem k tomu, že je v citované literatuře jen chudě charakterizována, je její způsob přípravy popsán v příkladu. Látka II, R = Cl, je nová a způsob její přípravy je rovněž popsán v příkladu.

Všechny nové látky ve vynálezu popsané - a to i konečné produkty i meziprodukty - byly z hlediska identity zajištěny analyticky i spektrálně. Dále uvedené příklady představují jen ilustraci preparativních metod, kterých lze k synthese látek podle vynálezu použít; není jejich účelem popsat všechny možné preparativní způsoby.

P ř í k l a d 1

1-(3-/6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl/propyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazin

Směs 5,0 g (E)-1-(3-/6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yliden/propyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazinu, 15 ml kyseliny octové, 5 ml 55% kyseliny jodovodíkové a 2,0 g červeného fosforu se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs zfiltruje, filtrát se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou, roztokem uhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší se uhličitane draselným a odpaří za sníženého tlaku. Nehomogenní zbytek se rozpustí v 25 ml ethanolu a k horkému roztoku se přidá roztok 3,0 g kyseliny maleinové v 15 ml ethanolu. Po stání přes noc se vyloučený bis(hydrogenmaleinát) odsaje a vyčistí krystalisací z ethanolu; 2,4 g (30 %), t.t. 145 až 146,5 °C.

Výchozí nenasyčený aminoalkohol byl sice v literatuře popsán (citováno), avšak při jeho přípravě je lépe postupovat dále uvedeným způsobem:

Směs 25,0 g (E)-11-(3-brompropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 44, 2536, 1979), 34,0 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu a 65 ml chloroformu se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem. Směs se zředí 100 ml chloroformu, zfiltruje se s aktivním uhlím, filtrát se promyje vodou a base se z něj vyextrahuje třepáním do roztoku 25 ml kyseliny chlorovodíkové ve 175 ml vody. Vodná vrstva se opět zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se zalkalizuje vodným amoniakem a produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší uhličitane draselným a odpaří. Olejovitý zbytek, který představuje surový (E)-1-(3-/6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yliden/propyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazin, se rozpustí ve 150 ml ethanolu a roztok se neutralisuje pomocí 16,8 g kyseliny maleinové v 60 ml ethanolu. Stáním a ochlazením vykristaluje 28,2 g (61 %) bis(hydrogenmaleinátu) tajícího při 154 až 155 °C. Analytický vzorek se získá rekrystalizací z ethanolu, t.t. 155 až 156 °C. Čistá olejovitá base se připraví v teoretickém výtěžku rozkladem této soli vodným amoniakem, extrakcí etherem a odpařením extraktu.

P ř í k l a d 2

1-(3-/2-Chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl/propyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazin

Směs 13,5 g (E)-1-(3-/2-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yliden/propyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazinu, 60 ml kyseliny octové, 42 ml 55% kyseliny jodovodíkové a 5,6 g červeného fosforu se míchá a vaří 5 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se zfiltruje, filtrát se zředí vodou, zalkalizuje se 20% roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje vodou a odpaří za sníženého tlaku. K zbytku se přidá horký roztok 8,0 g kyseliny maleinové v 45 ml ethanolu a po stání přes noc se sraženina maleinátu odsaje a překrystaluje z vody.

Získá se produkt (nehomogenní) tající při 162 až 164 °C. Rozloží se vodným amoniakem, base se izoluje extrakcí chloroformem a chromatografuje se na koloně 150 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá 4,5 g (33 %) homogenní base, která poskytuje 4,8 g bis(hydrogenmaleinátu), t.t. 182 až 184 °C (80% vodný ethanol).

Výchozí aminoalkohol je látkou novou, kterou lze připravit dále uvedeným postupem ze známého 2-chlordibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu (Rajšner M. et al., Česk. Farm. 11, 451, 1962):

Reakcí 4,7 g hořčičku s 25,0 g cyklopropylbromidu (Meek J. S., Osuga D. T., Org. Syn., Coll. Vol. 5 126, 1973) ve 100 ml tetrahydrofuranu se připraví roztok Grignardova činidla (viz Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 44, 2536, 1979). Rostok činidla se ochladí na teplotu místnosti a za míchání se k němu po kapkách přidá během 1 h teplý roztok 25,9 g 2-chlordibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem, ochladí se ledovou lázní a za míchání se rozloží pomalým přidáním 135 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Směs se extrahuje etherem, extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří.

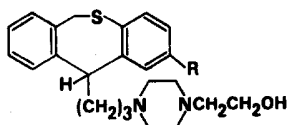
Stáním odparku přes noc proběhne krystalizace a získá se 26,7 g (92 %) krystalického 2-chlor-11-cyklopropyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu tajícího při 124 až 127 °C. Rekrystalizací vzorku ze směsi benzenu a petroletheru se získá analyticky čistá látka tající při 129 až 131 °C.

K míchanému roztoku 10,0 g předešlého alkoholu ve 170 ml kyseliny octové se během 30 minut při 10 až 15 °C přikape 85 ml 15% roztoku bromovodíku v kyselině octové. Směs se ponechá 24 h při teplotě místnosti, zfiltruje se s aktivním uhlím, filtrát se zředí 200 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek krystaluje po zředění cyklohexanem. Získá se 9,0 g (75 %) surového (E)-11-(3-brompropyliden)-2-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, který se překrystalizuje ze směsi cyklohexanu a hexanu a získá se potom v čistém stavu jako tající při 109 až 111 °C.

Směs 5,0 g předešlého bromderivátu 6,0 g 1-(2-hydroxyetyl)piperazinu a 10 ml chloroformu se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem. Směs se potom zředí 50 ml chloroformu, zfiltruje se s aktivním uhlím, filtrát se promyje vodou a potom se extrahuje roztokem 10 ml kyseliny chlorovodíkové v 60 ml vody. Vodná vrstva se zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se zalkalizuje vodným amoniakem a produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml ethanolu a roztok se neutralizuje roztokem vypočteného množství kyseliny maleinové v ethanolu. Stání a chlazení vede ke krystalizaci, kterou se získá 5,2 g (59 %) bis(hydrogenmaleinátu) (E)-1-(3-/2-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yliden/propyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazinu, t. t. 163 až 165 °C. Krystalizací ze směsi ethanolu a etheru se získá čistá sůl tající při 165 až 166 °C. Rozkladem této soli vodným amoniakem a extrakcí chloroformem se získá base tající při 121 až 122 °C (benzen-petrolether). Neutralizací této base kyselinou methansulfonovou v ethanolu lze připravit krystalicky dimethansulfonát tající při 206 až 208 °C (ethanol-ether).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Piperazinoalkanoly dibenzo(b,e)thiepinové řady obecného vzorce I,



(I),

ve kterém R je atom vodíku nebo atom chloru, a jejich soli s kyselinou maleinovou.